

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-112936

(43)Date of publication of application : 02.05.1995

(51)Int.Cl.

A61K 31/60

A61K 9/20

A61K 47/26

(21)Application number : 04-134174

(71)Applicant : PEROVICH PHILIPPE

MAURY MARCH

(22)Date of filing : 27.04.1992

(72)Inventor : PEROVICH PHILIPPE

MAURY MARCH

(54) PHARMACEUTICAL PREPARATION OF THERAPEUTIC COMPONENT, ESPECIALLY ASPIRIN-BASED COMPONENT**(57)Abstract:**

PURPOSE: To provide a method for pharmaceutically manufacturing a medicine for oral administration, comprising a sedative or an antiinflammatory agent, especially aspirin as a base.

CONSTITUTION: This method for pharmaceutically manufacturing a medicine for oral administration, containing at least one solid active ingredient which is adsorbed on a base and exists in the form of finely dispersed microparticles comprises impregnating a solution having dissolved the active ingredient into a substrate and evaporating a solvent. The solvent is characteristically composed of a bifunctional substance constituted of an adjuvant having solubility and lubricating properties in an organic main component and a main solvent.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-112936

(43)公開日 平成7年(1995)5月2日

(51)Int.Cl.* A 61 K 31/60 9/20 47/26	識別記号 A B E	序内整理番号 9454-4C	F I	技術表示箇所
	C			
	U			

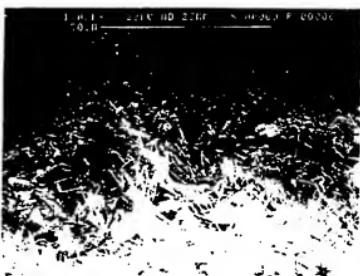
審査請求 未請求 請求項の数26 FD (全 9 頁)

(21)出願番号 特願平4-134174	(71)出願人 592112639 ペロヴィッチ フィリップ PEROVITCH PHILIPPE フランス国 メリグナック アブニー ド ラ マルン 251番地
(22)出願日 平成4年(1992)4月27日	(71)出願人 592112640 モーリー マルク MAURY MARC フランス国 ボードウ リュー ディ オ ーガスティン17番地
	(74)代理人 弁理士 関根 秀太
	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 治療用成分、とくにアスピリンに基づく成分の製剤方法

(57)【要約】 (修正有)

【目的】鎮静剤もしくは消炎剤、特にアスピリンをベースにした、経口投与の薬品を製剤する方法を提供する。【構成】基剤上に吸着された固体状の少くとも一つの有効成分を含み、該有効成分が微細に分散した微細粒子の形で存在する経口投与の薬品を製剤する方法において、有効成分を溶解した溶液を支持体に含浸させたのち、溶剤を蒸発させる工程からなる方法。溶剤は、有機性の主成分と主溶剤中では可溶性および潤滑性をもつアジュバンドからなる二価の物質からなることを特徴とする。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 基剤上に吸着された固体状の少なくとも一つの有効成分を含み、該有効成分が微細に分散した微細粒子の形で存在する内服用、とくに経口投与の薬品を製剤する方法において、
有効出発成分を適當な溶剤に溶解し、
該有効成分と薬学的に配合可能で適切な構造を有する食物支持体上に該溶解した溶液を含浸し、
該支持体内に吸着された溶液から溶剤を蒸発させ、これにより基剤の壁部と内側に吸着した微細結晶を形成させて有効成分の還元を促す工程からなり、
溶剤が、有機性の主成分と、雰囲気温度では固体で、主溶剤中では可溶性であり、かつ潤滑性を有するアジュバントとからなる二価の物質であることを特徴とする製剤方法

【請求項2】 出発時に架橋型構造であった基剤が本方法を実施した後で、主溶剤が蒸発し、基剤の架橋型構造内においてアジュバントの含浸により、スponジ状で多孔性となり、有効成分の微細粒子を抱き込むことを特徴とする請求項1に記載の方法

【請求項3】 溶剤の吸着後に基剤を、雰囲気圧を減らすことにより、すなわち真空で乾燥し、基剤がかかる工程により、有効成分の微細結晶を離すような規則的なスponジ状の多孔性構造をもつように、雰囲気温度での蒸発作用に付することを特徴とする請求項1または2に記載の方法

【請求項4】 形成工程が、基剤の均質化と、これに統一ペースト状、錠剤、顆粒または丸薬などからなる投与単位を得るためにの圧縮工程とからなることを特徴とする請求項1または2に記載の方法

【請求項5】 鎮静剤もしくは消炎剤、特にアスピリンをベースにした、または舌下粘膜を介して直接同化せしめる、局部投与製剤として用いることを特徴とする請求項1ないし3のいずれかに記載の方法

【請求項6】 使用する二価の溶剤が、主溶剤として低蒸気圧を有するアルコールからなり、さらにメタノール、エタノール、ブタノール、プロパノールからなるグループから選んだ一官能基低級アルコールからなることを特徴とする請求項1から3のいずれかに記載の方法

【請求項7】 アルコールを使用し、出発時にその濃度が好ましくは90度以上であることを特徴とする請求項6に記載の方法

【請求項8】 二価の溶剤に含有され溶解しているアジュバントが、主溶剤中の有効成分の溶解性を観定しないように選ばれている有機ポリマーであることを特徴とする請求項1から3のいずれかに記載の方法

【請求項9】 アジュバントが低級アルコールと水に溶解する有機ポリマーからなることを特徴とする請求項6に記載の方法

【請求項10】 アジュバントが、

モノグリセリドやジグリセリドなどのグリセド誘導体、分子量が異なり、好ましくは1500と8000の間であるポリエチレン glycole (PEG) 、

アルコールアミン類のエスター類とエーテル類、ジエタノールアミン類のエスター類とエーテル類、モノイソブロノールアミン類のエスター類とエーテル類、

イソブロノールアミン類のエスター類とエーテル類、モノエタノールアミン類のエスター類とエーテル類、エトキシアルミン、

脂肪酸のエトキシル化誘導体類、

アルキルアミルのポリエーテルアルコール、

アルカノルアミドのポリエーテルアルコール、エステル類とエーテル類、

特にモノグリセリドとジグリセリドの酸性エステル類、脂肪酸エステル類、

ポリエチレン glycole (PEG) のエステル類、

特にPEGのモノラウレート、ステアレート、デステアレート、

プロピレングリコールのエステル類とエーテル類、

ポリグリセロールのエステル類とエーテル類、

ポリグリコールのエステル類とエーテル類、

グリコールのエステル類とエーテル類、

アルコール類と脂肪アルコール類のエトキシル化誘導体類とフェノール類、

脂肪アルコール類とアルキルフェノール類のプロポキシル化誘導体類、

エトキシアルキルフェノール、

ソルビタンのエステル類、特にソルビタンのモノステアレート、

サッカロースのエステル類、特にサッカロースのパルミテートとステアレートグリコール、ソルビタン、グリセロールのボリオキシエーテル類、

レシチン類と誘導体類、

アルキルアミド、

水素化エトキシヒマシ油、

エトキシ化ソルビタンのエステル類、

エチレングリコールのエステル類、

エチレンと酸化プロピレンのコポリマーとポリマー、

脂肪酸のエタノールアミンの誘導体類、

脂肪酸のジエタノールアミンの誘導体類、

酸化エチレンの重総合物、

ポリプロピレングリコールの重総合物からなるポリマーのグループから選んだことを特徴とする請求項8または9に記載の方法

【請求項11】 アジュバントを二価の溶剤の全体重量の10から60%の割合で注入することを特徴とする請求項1から10のいずれかに記載の方法

【請求項12】 アジュバントを二価の溶剤内へ1.4gの錠剤について10から200mgの割合で注入することを特徴と

する請求項1から11のいずれかに記載の方法

【請求項13】 基剤が用意炭化物のグループから選ばれたことを特徴とする請求項1から12のいずれかに記載の方法

【請求項14】 基剤がソルビトールまたはマンニトールからなることを特徴とする請求項1から13のいずれかに記載の方法

【請求項15】 基剤による溶剤の含浸と吸収とが、飽和状態になり基剤内に吸収された溶液の均質な分布が得られ、この状態が各顆粒内でかつ顆粒間で得られるまで繰り返されることを特徴とする請求項1から14のいずれかに記載の方法

【請求項16】 基剤が微細結晶の連続強化サイクルを幾つか通り、各サイクルが含浸の工程とそれに続く蒸発の工程からなり、微細結晶の飽和が最適となるまで繰り返されることを特徴とする請求項1から15のいずれかに記載の方法

【請求項17】 患者が薦めるか舌下経路で服用するようにした、特にペースト、顆粒、丸薬、錠剤などの製剤で、基剤内に微細結晶の形で存在する少なくとも一つの有効成分からなり、この微細結晶分布を請求項1から16のいずれかに記載の方法で得たことを特徴とする医薬品

【請求項18】 基剤内に微細結晶の形で存在し、スピンドル状または気泡状の構造内に微細結晶の形で含まれる有効成分からなり、微細結晶の大きさは通常10ミクロンより小さいことを特徴とする請求項1から17のいずれかに記載の医薬品

【請求項19】 有効成分が、ソルビトールまたはマンニトールからなる支持体内で微細結晶の形に還元されたアスピリンからなることを特徴とする請求項17または18に記載の医薬品

【請求項20】 くえん酸などの酸性化剤または同等の酸性化剤からなることを特徴とする請求項19に記載の医薬品

【請求項21】 各錠剤の成分为、重量100から2500ミリグラムであるソルビトールの基剤上に、10から200ミリグラムの微細結晶の形状をしたアスピリンからなることを特徴とする請求項19に記載の医薬品

【請求項22】 微細結晶の形状をしたアスピリン以外に

- ・(第四級アンモニア、CHLOREXHIDINEなどの)防腐剤
- ・(Bacitracine, Tyrothricine, Fusafungineなどの)抗生物質
- ・(ミコナゾル、ナイスタチン、アンホテリシンBなどの)局所抗真菌剤

- ・(Acyclovir, Azido-thymidine・(AZT), アルファ・インターフェロンなどの)抗ウイルス剤
- ・(チクロビジン、プロスタサイクリン、フルピロフェン、ジビラミドール)抗凝固剤
- ・(アラントイン、アゼレン)瘢痕形成促進剤
- ・(リソゾイム、パパイン、プロメラインなどの)酵素

・(プロカイン、テトラカイン、ストヴァインなどの)鎮痛剤

からなるグループから選んだ一つまたはそれ以上の補助有効成分を単独または相乗効果をもつような組み合わせで含むことを特徴とする請求項18、19または20に記載の医薬品

【請求項23】 アスピリンの微細結晶を担持させたソルビトールまたはマンニトールに、0.5から5%の割合で親水コロイド状のポリマーを含有させたことを特徴とする

10 請求項18、19、20または21に記載の医薬品

【請求項24】 親水コロイド状のポリマーが、アラビゴム、トラカガントゴム、ベクチン(ボリガラクトロニック酸)、アルギン酸と誘導体、カラグナン、寒天、グーガム、のうぜんかつらなどからなるグループから選択され、セルローズ誘導体が、メチルセルローズ、ヒドロキシエチルセルローズ、ヒドロキシプロブルセルローズ、カルボキシメチルセルローズ、ヒドロキシプロビルメチルセルローズ、メチルエチルセルローズなどであり、合成ポリマーが、ポリビニルビロリドンや、carbovinilic酸(カルボボル)などであり、無機誘導体が、ペントナイト、モンモリナイト、weegum(登録商標)などであり、生物由来のポリマーが、キサンテン、ゼラチン、スクレログルカン、デキストランなどであり、変成澱粉が、カルボキシメチル澱粉、ヒドロキシリセルローズ、ヒドロキシプロビル澱粉とそれらの塩であることを特徴とする請求項23に記載の医薬品

【請求項25】 結晶の形状をしている有効主成分が2から200mgの割合であり、ペブリジル、モルシドミン、アジドチミヂン、インターフェロン・アルファ、アシクロヴィルのグループに属する治療用薬剤、またはその他の抗ウイルス剤、舌下経路で服用する中枢神経系に有効な一般治療薬剤、抗ガン作用またはホルモン作用を有する消化器系に有効な薬剤、その他半減期が短く、有機活動を定期的に保つためには繰り返し服用しなければならない弱い物質すべてからなることを特徴とする請求項17から24のいずれかに記載の医薬品

【請求項26】 同じ基剤内に微細結晶化したまたは結びついた異なる有効主成分が、アスピリンの存在または不存在での製造の過程で結びつくことを特徴とする請求項17から25のいずれかに記載の医薬品

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、治療用成分の製剤方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来、有効な製品を微細に分散した状態で得るために、有効主成分(水に非溶解またはほぼ非溶解)を有機溶剤に溶解し、その後溶剤を含浸せしめた基剤を溶剤の蒸発工程を通して、小さい結晶の形状をした支持構造内で有効成分を再結晶せしめ、その結果望まし

い高い比表面積をもたせるために、担体の基剤自体内で分散せざることが研究されている。この種の方法は、なかなかく欧洲特許出願第0287488号に開示されている。その原理は興味深いものがあるには違いないが、実施について、特に産業用の製造を考えるにあたっては問題があった。

【0003】

【発明が解決しようとする問題点】主たる問題は、基剤と、基剤の中および表面、特に粗い表面に吸着されている微細結晶粒を構成する粒子との間に均質性が欠けていることから生じている。二つの固体の間に均質性が欠けているため、基剤とその内容物が、許容される形態の製剤、すなわち錠剤になるために通る幾つかの工程を経て、いる際に接着力が確保できない。

【0004】たとえば、真空下での蒸発工程では、有利な処理を行い溶剤の蒸発を早急に行うために必要な吸引力により、アセンブリの分離がおこり、数ミクロン程度の微細ダストからなる所望の微細結晶は、これを吸引するガス流により或る程度同伴され、その結果基剤を弱化させ、さらに有効物質の損失を生ずる。この現象は、後の処理工程においても見られ、基剤と微細結晶の大きさが異なるので、錠剤を製造する時に問題となる。微細結晶の存在は、摩擦力と接着力を過剰にし、プレス機械内の混合物の流动性を阻害し、高速、高性能製造機械の運転がうまくいかなくなる。

【0005】最後に、本発明の目的の枠内で好ましいとされる微細結晶の高い比表面積は、錠剤の製造中に見られるseizureなる現象を増やし、錠剤の製造に通常用いられる潤滑剤が速度や品質などの好ましい条件を維持するのに十分効果を發揮できなくなり、錠剤の質が劣化する。そのため、製剤上並びに商業上十分関心がもたれているにもかかわらず、基剤上で高密度の微細分散をおこなうテクニックの産業上の実施ができなかった。

【0006】

【問題点解決のための手段】本発明は、この欠点を捕り、基剤と支持剤に吸着された微細結晶の均質性を保つ条件を提供し、後者を従来の製造機械で処理することができる所以、上述したような不利益を避けることができる。

【0007】この目的を達成するために、本発明の実施例では、運転中に多孔性でスponジ様になった基剤内の微細結晶の分散が均質であることをまず架橋結合状態から確保し、これらの微細結晶が所定の場所におかれたら後に安定させて、製造中の損失または分離を防ぐ微細分散方法を実施する。

【0008】本発明はさらに、内服用、とくに経口用の治療成分で、基剤上に吸着されているすぐなくとも一つの固体状の有効成分の製剤化を行う方法に関するものであって、有効成分製品は微細に分散された微細粒子状態であり、方法は以下の工程からなる。

・適当な溶剤中に出発物質である有効成分を溶解する工程

・こうして得た溶液を、適当な構造をもち該有効成分と薬学的に適合する食用支持物上に含浸する工程

・該支持物内に吸着した溶液から溶剤を蒸発させ、有効成分を壁部と基剤上に吸着された微細結晶の形成により再構成させる工程。

本発明方法の特徴は、溶剤が有機性の主たる溶剤と雰囲気温度では固体で主たる溶剤内では可溶性のアジュバントの2成分からなり、アジュバントはさらに潤滑特性を有する。

【0009】本発明を実施することにより、一方では微細結晶の形成時には結晶の広がりが限定され、さらには他方ではこれらの微細結晶が基剤の壁にしっかりと定着されるが、これは該アジュバントの存在により微細結晶の吸着壁面への定着が可能となり、寄生的捕捉(parasitic entrainment)と、その後の製造工程での分離を避けることができるからである。その他にも基剤の一般に粒状をした外形を得ることができる利点があり、これにより工業上の利用が容易となる。

【0010】さらに詳しくは、本発明の方法によれば、溶液の吸収後、雰囲気圧を減じることにより、すなわち真空下で乾燥させなどすることにより、雰囲気温度で溶剤を蒸発させる工程に基剤を通して、基剤に有効成分である微細結晶を蔽護する規則のかつ多孔性で、スponジ状構造をもたせる。

【0011】本発明の特徴は、形成工程では、基剤の均質化を行ったあと、圧縮を行って、投薬単位ごとにペースト状、錠剤、ペレット、丸薬などを形成することである。このような製造工程において、アジュバントはその特質をもって接触面から生じる摩擦力を減衰させ、錠剤の外壁形成中にその基剤内でのエレメントと壁部との滑り特性を良くして、最終的なテクスチャを確保することができる。

【0012】本発明はさらに、局部投与または舌下粘膜を介して直接投与し、舌下経路で投与することにより特に一般治療効果の高いアスピリンベースの鎮痛剤または消炎剤の製造に有利である。

【0013】さらに別の特徴によれば、使用する二価の溶剤は、主たる溶剤としては低蒸気圧のアルコール、さらに詳しく述べてはメタノール、エタノール、ブタノール、ブロパノールからなるグループから選んだ低級単官能アルコールから成る。さらに詳しく述べては、アルコールを好ましくは90度以上の濃度から用いる。また、二価の溶剤内に含まれ、溶解しているアジュバントは主たる溶剤の有効成分の溶解度を限定しないような有機ポリマーから成る。さらに詳しく述べては、アジュバントは低級アルコールと水に溶解する有機ポリマーから成る。

【0014】最後に、アジュバントは以下のポリマー・グループから選択される。

- ・モノグリセリド
 - ・ジグリセリド
 - ・ポリエチレン glycole (PEG)
 - ・アルコールアミン類のエスター類とエーテル類
 - ・ジエタノールアミン類のエスター類とエーテル類
 - ・イソブロバノールアミン類のエスター類とエーテル類
 - ・モノエタノールアミン類のエスター類とエーテル類
 - ・エトキシルアミン
 - 脂肪酸のエトキシル化誘導体類
 - アルキルアミルのポリエーテルアルコール
 - アルカノルアミドのポリエーテルアルコール
 - エステル類とエーテル類：特にモノグリセリドとジグリセリドの酸性エステル類脂肪酸エステル類
 - ポリエチレン glycole (PEG) のエステル類：特にPEGのモノラウレート、ステアレート、デステアレート
 - プロピレン glycole のエステル類とエーテル類
 - ポリグリセロールのエスチル類とエーテル類
 - ポリグリコールのエスチル類とエーテル類
 - グリコールのエスチル類とエーテル類
 - アルコール類と脂肪アルコール類のエトキシル化誘導体類とフェノール類
 - 脂肪アルコール類とアルキルフェノール類のプロポキシル化誘導体類
 - エトキシアルキルフェノール
 - ソルビタンのエスチル類：特にソルビタンのモノステアレート
 - サッカロースのエスチル類：特にサッカロースのバルミテートとステアレートグリコール、ソルビタン、グリセロールのポリオキシエーテル類
 - レシチン類と誘導体類
 - アルキルアミド
 - エトキシ化、硬化ヒマシ油
 - エトキシ化ソルビタンのエスチル類
 - エチレン glycole のエスチル類
 - エチレンと酸化プロピレンのコポリマーとポリマー
 - 脂肪酸のエタノールアミドの誘導体類
 - 脂肪酸のジエタノールアミドの誘導体類
 - 酸化エチレンの重結合物
 - ポリプロピレン glycole の重結合物
- 【0015】さらなる本発明の特徴によれば、アジュvantを二価の溶剤内へ、その全重量の10%から60%の割合で導入する。さらに別の本発明の特徴によれば、基剤は食用炭水化物から成るグループから選ばれる。さらに別の本発明の特徴によれば、基剤はソルビトールまたはマンニトールより成る。
- 【0016】本発明方法の一実施例によれば、基剤に溶剤を含浸、吸収するのは、飽和状態となって基剤に吸着された溶液が均質な状態になるまで続けて行うが、これはともに各粒子内ならびに粒子間でこの状態が現れなければならない。

【0017】本発明方法の実施にあたっては、基剤は微細結晶内で幾つかの連続した濃縮サイクルを通して、各サイクルは含浸工程と蒸発工程から成り、サイクルは微細結晶の飽和が最適となるまで繰り返される。

【0018】本発明はさらに、医薬品の製剤方法に関するもので、とくに服用者がしゃぶったり、舌下剤として服用するのに適したペースト状、顆粒状、丸薬、錠剤その他の形状をなし、基剤内に少くとも一つの有効成分が微細分散しており、かかる微細分散が上記に特定した方法で行われるのを特徴とする。

【0019】さらに詳しく述べては、本薬剤は基剤内に微細分散している有効成分から成り、微細結晶の形状内のスポンジ状または気泡までの構造に含まれ、微細結晶の大きさは通常10ミクロン以下である。

【0020】上記特徴を有する薬剤の一実施例によれば、有効製品はソルビトールから成る粗体上に微細結晶の形式で還元したアスピリンから成る。さらに詳しく述べては、上述した薬剤は、微細分散したアスピリンに基づき、くえん酸や、その他均等の酸化剤から成る。各鉱剤の組成は、ソルビトールなどの重量が100から2500ミリグラムである基剤上に対して、10ミリから200ミリグラム含まれている微細結晶の形のアスピリンを含む。

【0021】さらに別の実施例によれば、本薬剤の特徴は微細分散したアスピリンに加えて、下記のものから成る群から選んだ一つまたはそれ以上の補助有効成分を、相乗効果をもつ組み合わせとして含むことにある。

- ・(第四級アンモニア、CHLOREXIDINEなどの)防腐剤
- ・(Bacitracine, Tyrothricine, Fusafungineなどの)抗生素

【0022】
【好ましい実施例の説明】アスピリンをベースにした薬剤の製造に応じた本発明の実施例を幾つか下に述べるが、この方法は同じような物理化学的特徴(弱い水溶性、組織への侵入、不味、低い耐性)または消化器系でのバイオアベイラビリティが不完全であること、または数時間から数分という短い半減期を有する多数の薬剤に用いることができる。例示すると、ジルチアゼム、ニフェヂビン、モルシドミン、アミオダロン、ペイブリチル、プロスタサイクリンならびにその類似化合物、チクロビジンとその類似化合物、または抗痉挛やホルモン作用を有するペプチド性物質すべてなどに用いることができるが、この例示は本発明を限定するものではない。

40
50

発明の第一の実施例によれば、以下に記載する工程を構成する。

【0023】第一工程：エタノール等の低級アルコールから成るアルコール性溶剤を主たる溶剤として成る二価の溶剤を製造する。これをベースとして、0.5から4部の割合で、ポリエチレン glycole (PEG6000) から成るアジュバントを加えて、溶解する。3から5部のアスピリンを、エチルグリコール (95度エタノール) を10から20部、PEGを0.5から2部含む混合物に添加する。最適な割合は、二価の溶剤6部から8部につきアスピリンを最低1部である。

【0024】第二工程：このアスピリン溶液をソルビトールタイプ、その他水溶性の口腔錠に用いることのできる基剤の支持体の上に、製薬業で用いられる従来型ミキサーを用いて分散させるのが好ましい。ここで用いるソルビトールは、添付の写真No.1に見られるような架橋型構造を有する。これらの条件下では、ソルビトールから得た基剤の粒子は全く均質な状態で粒子内でも粒子間でも溶液が含浸されている。溶液を含浸したソルビトール粒子を真空蒸発器内で、雰囲気温度で乾燥する。この含浸、蒸発サイクルを、ソルビトール基剤内でアスピリンの微細結晶が最適な飽和状態になるまで、繰り返して行う。

【0025】第三工程：この様にしてソルビトール基剤内に微細分散した形で還元したアスピリンを、筋に通した後、薬効の有無を問わず、薬効、味または外見を改善するために用いる製品と混合して製造方法を容易にする。

【0026】第四工程：均質化を行ってのち、アスピリンの微細結晶中に含むソルビトールの粒子または顆粒から成る混合物は、結合剤として用いたPEGの存在によりソルビトールの壁に接着しており、その後でベースト状、錠剤状、顆粒状、丸薬状とするために従来型の装置を用いて圧縮する。

【0027】本方法を実施する工程において、PEGの存在は製造における問題の解決を可能とする。当初、PEGは有効成分 (アスピリン) の溶解性を変更するものではなく、基剤内でアスピリンが結晶として還元されるのを限定する助けをするものであり、その結果微細結晶状態の改良を促す。さらに添付の写真No.2で見られるように、基剤の形態を規則正しいスパンジ状顆粒となす。

【0028】アスピリンの微細結晶の分離と基剤についての問題 (均質性にかけること) も避けることができる。主溶剤の蒸発後に残った残存PEGが結合剤となり、これにより微細結晶が吸着壁へしっかりと接着される。その結果、蒸発工程以降、製造における損失は避けができる。微細結晶がソルビトール基剤内に規則正しく分布しているので、均質な分布が残り、これが最終製品でも見られるので、成分も均質となる。

【0029】さらにPEGによりソルビトール粒子にし

つかりした被膜が形成され、かかる被膜により圧縮工程において混合物の塑性がよくなる。製品の寿命がある間は全体の均質性が保たれるので、投与のレベルでも最初に意図した有効成分の質、量を得ることができる。最後に基剤の濃縮サイクルを連続して行うことにより (各サイクルは含浸工程と蒸発工程からなる) 、錠剤の投与量は、300mgから500mgの錠剤一錠あたりアセチルサルチル酸10mgからとして正確に調整してきめることができる。

【0030】この投与量は、局所投与によって治療効果を得るのに適當である。これは特に病変部と接触させることにより、またある種の循環器疾患の如く全身性的器質病変の場合は舌下剤として投与することにより、効果が得られる。したがって、他の分子の場合にも、局所性か全身性のものかによって有効成分の量を完全に調節することができる。本発明の別の特徴によれば、錠剤調整の最終工程の前、錠剤の製造において、くえんなどりの酸性化剤を添加する。この酸性化剤は、投与に際して唾液により溶解する媒体のpHを3から5.5の間にわざかに酸性化を促すことができる。この酸性媒体はアスピリンが加水分解するのを防ぎ、唾液中の溶解速度を早め、粘膜との接触、これを介しての吸収をたすける。

【0031】本発明のさらなる利点は、PEGは微細結晶の被膜を形成し、これによりソルビトール基剤への結合を強化する一方で、加水分解と脱アセチル化、すなわち酵素の生成によりアセチルサルチル酸 (アスピリン) がサルチル酸に転換することなどの現象を防ぐことが可能となる。ゆえにPEGは微細結晶の物理的結合を確保するだけでなく、その化学的性質をも保護する役目を果たす訳である。本発明の別の局面によれば、親水コロイド性ポリマーを、アスピリンの微細結晶を拘持するソルビトールに対して、0.5から5%の割合で含有せることにより、錠剤中に含有せることができる。

【0032】これらのポリマーにより、すべての微細結晶が支持体上に位置したあとで、親水性マトリックスまたはゲル化したネットワークを形成するためのポリマー型の物質の使用が可能となる。後者は錠剤の辯認部にあって唾液により連続して水和され、辯認部で唾液と接触すると分解し、直ちに還元される。溶解が遅いために、アスピリン結晶が粘膜と直接接触した時に直ちに放出されて、その侵襲力を発揮するようなことも避けることができる。

【0033】このように、アスピリンが製剤形状から放出される前に部分的に溶解するので、製品の局所耐性は大幅に改善され、その迅速な同化が可能となり、粘膜レベルでの停滞による侵襲を避けることができる。使用可能な親水コロイド性ポリマーとしては、アラビアゴム、トラガカントゴム、ベクチン (ポリガラクトニック酸) 、アルギン酸と誘導体、カラゲナン、寒天、ゲーアガム、のうぜんかつらなどがある。セルローズ誘導体としては、メチルセルローズ、ヒドロキシエチルセルロー

ズ、ヒドロキシプロビルセルローズ、カルボキシメチルセルローズ、ヒドロキシプロビルメチルセルローズ、メチルエチルセルローズなどがある。合成ポリマーとしては、ポリビニルピロリドンや、carbovinilic酸（カルボボル）などがある。無機誘導体としては、ベントナイト、モンモリノサイト、weegum（登録商標）などがあ

1. 単一式

成分	量	機能
アセチルサルチル酸	100 mg	有効主成分
PEG 6000	125 mg	結合剤・保護剤・増量剤
くえん酸	10 mg	pH調整剤
ソルビトールW60型	950 mg	支持剤
キサンタン	15 mg	グル化剤
アスパルテーム	7 mg	甘味剤
オレンジの香	10 mg	芳香剤
Na ステアリルフマレート	20 mg	潤滑剤
96% エタノール	V/V	製造助剤

【0035】

2. 製造式

4000 マルチプルまたはサブマルチル鉱剤からなる 1 パッチにつき

成分	量	供給業者
アセチルサルチル酸	400 mg	Rhone-Poulenc社
PEG 6000	500 mg	
無水くえん酸粉末	40 mg	Rouquette社
ソルビトールW60	3800 mg	Kelco/Sanofi Bioindustrie社
キサンタン	60 mg	Searle-SPCI社
アスパルテーム	28 mg	Rohreret社
オレンジの香	40 mg	
Na ステアリルフマレート	116 mg	
96% v/vエタノール	1600 mg	

【0036】3. 装置

- 4600gまで秤量でき、精度が0.05gのWETTLER PMタイプの秤
 - 36kgまで秤量でき、精度が0.1gのWETTLER PK 36タイプの秤
 - 底と壁部が二重で、加熱/冷却システム付き容量5リットルのステンレス製バット
 - 搪拌ブレード付REXXONタイプのニューマチック搅拌機
 - TOPO GRANULATEUR または TURBOSPHERE MORITZタイプのグラニュレーター／ミキサー
 - 1.2ミリのメッシュ穴を有するグリッドつきFREIWIT Tカリプレーター
 - 容量10リットルの容器付きROEHNウール・タイプのロータリー・ミキサー
 - 直径19ミリの平面でペベル付スタンプを設けたPET TE P1000タイプの圧縮プレス
- 【0037】4. 操作方法
第一工程：容量5リットルのステンレス製バットに、96%v/vエタノール1600gを入れる。二重になった部分

に温水を循環させ、アルコールの温度が30°C±2°Cになるようにする。

【0038】第二工程：エタノールの中へPEG 6000を50入れる。PEG 6000が完全に溶解するまで、溶液を15分間攪拌する。PEG 6000が完全に溶解すると、溶液を18°C±2°Cになるまで、冷却する。

【0039】第三工程：上記の溶液の中へアセチルサルチル酸400を攪拌しながら加える。

【0040】第四工程：造粒・混合機のバットの中へ、前以て固まりを取り除いたW60ソルビトールを3800入れる。装置の蓋を閉めてから、混合物をスピードで5分間均質になるように混ぜる。装置の二重部分の温度が50°Cになるように設定する。全製造工程中、回転速度をとしておく。

【0041】第五工程：ソルビトールの温度が30°Cになると、バットの圧力をマイナス700ミリバールまで減圧する。100ミリリットルずつ、アセチルサルチル酸のアルコール溶液を注入する。分注の間に、以下のバラーメーターを用いて2分づつのサイクルで予備乾燥を行う。10秒間、真空を解除して昇温気圧に戻す。30秒間、マイナス

700ミリバールの真空状態を再現する。ミキサーの回転方向を逆にして、グラニュレーターを振動させる含浸／乾燥工程作業中のソルビトール混合物の温度は、28℃から30℃の間に保たねばならない（許容範囲25℃から35℃）。

【0042】第六工程：アスピリン溶液全部がソルビトールに含浸されると、混合物を25分間第五工程で用いたサイクルによって乾燥する。乾燥工程の終わりに、混合物の温度は、35℃から40℃の間でなくてはならない。

【0043】第七工程：攪拌速度を1に減速し、混合物を雰囲気温度まで冷却する。

【0044】第八工程：上記の乾燥物を1.2ミリのメッシュ穴を有するグリッドつきFREEWITカラーブレーティにかける。ROEHENウイルミキサーのパットにカラーブレーティにかけた粒を集めること。

【0045】第九工程：ROEHENウイルミキサーのパットに下記を入れる。

アスパルテーム

キサンテン

オレンジの香

Na ステアリルフマレート

混合物を1分当たり20回の速度で15分間回転し、均質化する。

【0046】第十工程：相対湿度を20%近くに規制した室内で、上記工程で得た混合物を直径19ミリのスタンプを設けた回転プレス上にのせて、圧縮する。圧縮バラーティを調節して、下記の特徴を有する錠剤を得る。

一平均重量：1236mg、許容誤差±5%

一硬度：8kg、許容誤差6から12kg

【0047】製造後、錠剤をこの種の製品に通常用いられる手法を使って包装する。本発明は非常に幅広い用途に用いることができる。事実、医薬品はその物理的及び／または化学的特徴から、有機体の水性媒体に溶解しにくいものが多い。さらにこれらの物質のうち幾つかは消化管の組織を刺激するものであり、バイオアベイラビリティを変化させた食品の存在を許さず、これらの欠点を補おうとすると、薬効を得るために投与量を増やさなければならない。かかる增量自体、往々にして患者の個人的感受性により消化器系または全身系に異常を来すことがある。

【0048】口腔のまたは耳鼻咽喉の炎症を治療する消炎剤などの使用にあたっては、これらを病変に直接接触するようにおき、かつその不快感や組織への侵入を減らすことができるので、本発明は興味深いものがある。さらに、消炎剤以外にも循環器系の医薬品、利尿剤、肺疾患用、中枢神経系用の薬品、抗ウイルス性や免疫刺激性、抗癌性薬品、ホルモン作用のあるもの、その他の薬効があるものなどを、不快感なく舌下投与法により投与することができるので、本発明は興味深い。

【0049】そのためには、該物質の口中的敏感な組織

に対する刺激や不快な味を減じるばかりでなく、唾液内での溶解を促進させ、こうして投与した物質が最短時間での経路を通って体内へ通過するようにしなければならない。このためには、該化合物の製造に用いられる原理により一方では不快感を取り除くことができ、かつ短時間で溶解することができ、もう一方ではこれらの製造原理が製薬業界の技術上の要件や手段と両立するものでなくてはならない。さらに製品の安定性に関する規制ならばに医薬品の製造コストを最低に押さえるために必要とされる種々の制限があることもよく知られている。

【0050】本出願人は、第一に、唾液中の溶解性を促進し、不快感を減じるため微細吸収をされた有効主成分を用いるという問題を解決する方法を、ここに提供する。さらにこの方法により、微細吸収された物質の製造にあたり今日にいたるまで解決されなかった技術上の問題をも解決するものであり、また該方法はこれらの新規な製品の原価を上昇させるものではなく、したがって多くの疾病的治療を簡素化し、進歩させ、医療陣や一般大衆の利益に寄与するものである。

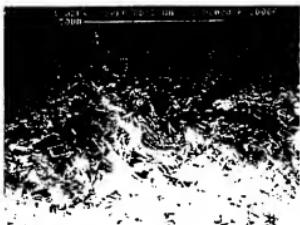
【0051】本発明の上記説明は、アスピリン製剤について詳細にのべた。この結晶体の物質は、水に溶けにくく、酸性（pH1.5）の胃粘膜に接触すると同時に析出し、結晶化が進む。この迅速な結晶化が、大多数の被験者で見られる不耐性の原因であり、アスピリンと接触する胃粘膜は、健康な場合でも出血する。したがって、頸部／歯科のまたは喉頭部の炎症の治療にあたっては、一般経路でアスピリンを投与するのは（胃での反応上）不適当であると思われるが、十分の一以下の量のアスピリンを病变部位と接触させるだけで、所望の消炎／鎮痛効果を局所的に得ることができる。しかしながら、アスピリンは不快な味があり、その酸性は耐え難いものがあるので、これを実施しがたい。同様に、少量のアスピリン（1日あたり50から200mg）抗凝固作用により冠状動脈の血栓が起こるのを効率よく防止することができるのもよく知られている。しかしながらこうした予防目的のために、長期にわたってアスピリンを定期的に摂取することは、胃腸に刺激をあたえることと出血をおこすことから、不可能である。

【0052】本発明による方法は、一方では頸部／咽頭部の炎症を局部的に、効率よくかつ不快感なしに治療するための口の中で嘔めるようなアスピリン錠の製造を可能にし、かつもう一方では循環器疾患の危険を予防するため舌下経路で20から150mgの投与量をやはり局部的な不快感や不味なしに可能にすることができる。この作用を補完するために、他の物質をアスピリンに添加することもできる。

【0053】他の物質でも、本方法を用いることによりバイオアベイラビリティと治療効果を改善することができる。たとえば、ほぼ水に不溶性であるニフェチピンを、脂溶性カプセルの形で投与することができる。

【0054】急性梗塞の初期の兆候が見られたときに、この抗冠疾患薬を迅速に循環系に注入することにより梗塞を予防することができる。この場合、本発明によって得た錠剤を舌下で迅速に溶解することができ、有効成分であるニフェヂピンは数秒内に循環系に入り、心臓に達するものである。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(72)発明者 ペロヴィッチ フィリップ
33700 フランス国 メリグナック アブ
ニュー ド ラ マルン 251番地

(72)発明者 モーリー マルク
33000 フランス国 ボーラウ リュー
ディ オーガスチズ 17番地

Partial translation of Cited Document 2

(Please refer to this partial translation for claims 1 and 18, and paragraphs 0048-0050. Please refer to the mechanical translation by JPO other than this partial translation. If you need further 5 translation, please let us know.)

Claims

1. A method for formulation of a pharmaceutical for internal use, particularly oral
10 administration, which comprises at least one active ingredient in a solid form adsorbed onto a base agent, and the active ingredient exists in the form of fine particles such that they are finely distributed, wherein the method comprises the steps of promoting reduction of the main active ingredient by
dissolving a starting active ingredient in a suitable solvent,
15 impregnating the dissolved solution onto a support for food which has a suitable structure and can be mixed pharmaceutically with the main active ingredient,
evaporating the solvent from the solution adsorbed in the support, and thereby forming fine crystals having the base agent adsorbed on their walls and interior,
wherein the solvent is a bifunctional substance comprising an organic main ingredient and an
20 adjuvant that is a solid under ambient temperature, soluble in the main solvent, and also has lubricating properties.
18. The pharmaceutical of any one of claims 1 to 17, which is present in the form of fine crystals inside a base agent and comprises an active ingredient included in the form of fine
25 crystals inside a sponge-like or foam-like structures, wherein the size of the fine crystals is ordinarily less than 10 microns.

Written description: paragraphs [0048]-[0050]

- 30 [0048] When using antiphlogistics or such for treating inflammation of the oral cavity or otorhinolaryngologic inflammation, they are positioned so that they directly contact the lesion, and discomfort caused by it and invasion to the tissues can be decreased, therefore, this invention is of interest. Furthermore, besides antiphlogistics, pharmaceuticals of the circulatory system; diuretics; pharmaceuticals for lung disease or the central nervous system; antiviral, 35 immunostimulatory, or anticancer agents; substances with hormonal action; and other substances

having medicinal effects; and such can administered by sublingual administration method without discomfort; therefore, the present invention is of interest.

[0049] In order to accomplish this, the substance not only has to have stimulation to sensitive tissues in the mouth and unfavorable taste reduced, but also its dissolution in saliva has to be enhanced, and the substance administered in this manner must pass into the body through this pathway in the shortest period of time. To realize this, on the one hand, the method must be able to remove discomfort and dissolve the substance in a short period of time by the principles used to produce the compound, and on the other hand, these production principles must be compatible with the technical requirements and means used in the pharmaceutical industry. Furthermore, it is well known that there are regulations regarding product safety and various limitations that are said to be required to keep pharmaceutical production costs at a minimum.

[0050] First, the present inventors promoted solubility in saliva, and herein provides a method for solving the problem of using the main active ingredient which has been subjected to microabsorption to reduce discomfort. Furthermore, this method solves technical problems that had not been solved to date concerning the production of microabsorbed substances, and since this method does not increase the cost of these new products, this will simplify and advance the treatment of many diseases and will contribute to the benefit of the clinical staff and the general public.

* NOTICES *

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1]Internal application which exists in a form of microscopic particles which this active principle distributed minutely including at least one active principle of a solid state characterized by comprising the following which adsorbed on a base, especially a method of manufacturing medicine of internal use.

Dissolve an effective start ingredient in a suitable solvent, and a solution which this dissolved is impregnated on a food base material which has a structure that it can blend with these effective main ingredients pharmacologically, and suitable, A solvent is evaporated from a solution which adsorbed in this base material, it consists of a process to which a fine crystal which adsorbed a wall and inside a base by this is made to form in, and reduction of the effective main ingredients is urged, and a solvent is the main ingredients of organic nature. An adjuvant which is fusibility in the main solvent and has lubricity in solid form in ambient temperature.

[Claim 2]A method of becoming porosity by the shape of sponge and winning microscopic particles of the effective main ingredients according to being impregnated of an adjuvant which the main solvent evaporated and was set in bridge construction mold structure of a base, after a base which was bridge construction mold structure at the time of a start enforces this method according to claim 1 [Claim 3]A method according to claim 1 or 2 characterized by giving evaporation in ambient temperature by a process which dries ambient pressure by reducing, i.e., a vacuum, and requires a base in a base after adsorption of a solvent so that it may have the porous structure of the shape of regular sponge which hides a fine crystal of the effective main ingredients [Claim 4]A method comprising according to claim 1 or 2:
A formation process is uniformity of a base.

A pressing operation for acquiring an administration unit which consists of paste state, a tablet, granulation, or a pill following this, etc.

[Claim 5]A method of using as local administration pharmaceutical preparation which used a sedative or an antiphlogistic, especially aspirin as a base, or is made to assimilate directly via

hypoglottis membrane according to any one of claims 1 to 3 [Claim 6]A method of consisting of 1 functional-group lower alcohol chosen from a group who a solvent of bivalence to be used consists of alcohol which has low steam pressure as a main solvent, and consists of methanol, ethanol, butanol, and propanol further according to any one of claims 1 to 3 [Claim 7]A method according to claim 6 which uses alcohol and is characterized by the concentration being 90 degrees or more preferably at the time of a start [Claim 8]A method according to any one of claims 1 to 3, wherein an adjuvant which contains in a solvent of bivalence and is dissolving is organic polymer chosen so that the solubility of an active principle in the main solvent may not be limited [Claim 9]A method of consisting of organic polymer which an adjuvant dissolves in lower alcohol and water according to claim 6 [Claim 10]An adjuvant GURISEDO derivatives, such as monoglyceride and diglyceride, Polyethylene Glico which molecular weights differ and it is between 1500 and 8000 preferably RU (PEG), Ester of alcohol amines, ether, Ester, ether of diethanolamines, Ester of monoisopropanolamines, ether, Ester, ether of isopropanolamines, Ester of monoethanolamines, ether, ethoxyl amine, The ethoxyl-ized derivatives of fatty acid, polyether alcohol of alkyl amyl, Polyether alcohol, ester species and ether of ARUKANORU amide, Especially The acid ester of monoglyceride and diglyceride, and fatty acid ester. Ester species of a polyethylene glycol (PEG), especially mono- laurate of PEG, Stearate, distearate, ester species and ether of propylene glycol, The ethoxyl-ized derivatives, phenols of ester species of polyglycerol, ether and ester species of polyglycol, ether and ester species of glycol, ether and alcohols, and fatty alcohol, The propoxyl-ized derivatives of fatty alcohol and alkylphenols. Ester species of ethoxy alkylphenol and sorbitan, especially monostearate of sorbitan, Ester species of saccharose, especially palmitate and stearate glycol of saccharose, Sorbitan, polyoxy ether of glycerol, lecithin and derivatives, Ester species of alkylamide, hydrogenation ethoxylation castor oil, and ethoxylation sorbitan, Ester species of ethylene glycol, a copolymer and polymer of ethylene and propylene oxide, A method of choosing out of a group of polymer which consists of the derivatives of ethanolamine of fatty acid, the derivatives of diethanolamine of fatty acid, a polycondensation thing of ethyleneoxide, and a polycondensation thing of a polypropylene glycol according to claim 8 or 9 [Claim 11]A method of pouring in an adjuvant at a rate of 10 to 60% of entire weight of a solvent of bivalence according to any one of claims 1 to 10 [Claim 12]A method of pouring in an adjuvant at a rate of 10 to 200 mg about a 1.4-g tablet into a solvent of bivalence according to any one of claims 1 to 11 [Claim 13]A method according to any one of claims 1 to 12, wherein a base is chosen from a group of an edible charcoal hydrate [Claim 14]A method according to any one of claims 1 to 13, wherein a base consists of sorbitol or mannitol [Claim 15]A method according to any one of claims 1 to 14 continuing until being impregnated and absorption of a solvent by a base are saturated, and homogeneous distribution of a solution absorbed in a base is acquired, and this state is in each granulation and it is obtained between granulation [Claim 16]A method according to any one of claims 1 to 15 repeating until it passes along some continuous reinforcement cycles of

a fine crystal, each cycle consists of a process of being impregnated, and a process of evaporation following it and it becomes optimal saturating a base of a fine crystal [Claim 17]Drugs having consisted of at least one active principle which a patient licks or was taken in a hypoglottis course, and which exists in a form of a fine crystal in a base with pharmaceutical preparation, such as a paste, granulation, a pill, and a tablet, especially, and acquiring this fine crystal distribution by a method according to any one of claims 1 to 16 [Claim 18]The drugs according to any one of claims 1 to 17 which exist in a form of a fine crystal in a base, consist of an active principle contained in a form of a fine crystal in structure of the shape of sponge, or the shape of air bubbles, and are characterized by a size of a fine crystal being usually smaller than 10 microns [Claim 19]The drugs according to claim 17 or 18, wherein an active principle consists of aspirin returned to a form of a fine crystal within a base material which consists of sorbitol or mannitol [Claim 20]The drugs according to claim 19 consisting of an acidifying agent or equivalent acidifying agents, such as citric acid [Claim 21]The drugs according to claim 19, wherein an ingredient of each tablet consists of aspirin which carried out shape of a 10 to 200-mg fine crystal from the weight 100 on a base of sorbitol which is 2500 mg [Claim 22]except for aspirin which carried out shape of a fine crystal - (quaternary ammonia, CHLOREXHIDINE, etc.) antiseptic and (Bacitracine, Tyrothricine, Fusafungine, etc.) antibiotic - (MIKONAZORU and nystatin.) partial antifungal [, such as amphotericin B,] - (Acyclovir and Azido-thymidine- (AZT).) antivirotic [, such as alpha interferon,] - (ticlopidine.) prostacyclin, FURUBI pro Foehn, and JIPIRAMIDORU anticoagulant - (allantoin.) azulene keloplasty accelerator and (RISOZOIMU, papain, bromelain, etc.) enzyme - (procaine.) the drugs according to claim 18, 19, or 20 characterized for one or an auxiliary active principle beyond it chosen from a group who consists of painkillers, such as a tetracaine and SUTOVAIN, by a thing [a thing] it is independent or have a synergistic effect, and which come out [combines and] and contain [Claim 23]The drugs according to claim 18, 19, 20, or 21 making sorbitol or mannitol which made a fine crystal of aspirin support contain hydrophilic colloid-like polymer at a rate of 0.5 to 5% [Claim 24]Hydrophilic colloid-like polymer Gum arabic, TORAKAGANTOGOMU, pectin (polygala KUTORO nick acid), It is chosen from a group who consists of alginic acid, a derivative, carrageenin, agar, guar gum, a ***** wig, etc., A cellulose derivative A methyl cellulose, a hydroxyethyl cellulose, A hydroxy pro pull cellulose, carboxymethylcellulose, a hydroxy propylmethyl cellulose, Are a methylethyl cellulose etc. and synthetic polymer Poly vinyl PIRORURIDON, Are carbovinilic acid (cull BOPORU) etc. and an inorganic derivative, They are bentonite, montmorillonite, weegum (registered trademark), etc., polymer of living thing origin -- a xanthene, gelatin, and a scleroglucan -- dextran -- **** -- the drugs according to claim 23, wherein conversion starch is carboxymethyl starch, hydroxyethyl starch, hydroxypropyl starch, and those salts [Claim 25]The effective main ingredients which are carrying out shape of a crystal are 2 to 200 mg in rate, Bepridil, molsidomine, azidothymidine, interferon alpha, A therapeutic reagent

belonging to a group of aciclovir, or other antivirotics, Drugs effective in a ***** system which has a common remedy agent effective in a central nervous system taken in a hypoglossis course, an anticancer operation, or a hormone action, In addition, the drugs according to any one of claims 17 to 24 consisting of all vulnerable substances that must be repeatedly taken in order are with short half-lives and to keep organic activity steady [Claim 26]The drugs according to any one of claims 17 to 25, wherein the different effective main ingredients which fine-crystal-ized or were connected in the same base are connected in process of manufacture under existence of aspirin or absence

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application]This invention relates to the pharmaceutical preparation method of the ingredient for a therapy.

[0002]

[Description of the Prior Art]In order to obtain an effective product in the state where it distributed minutely, conventionally, it lets the evaporation process of a solvent pass for the base dissolved the effective main ingredients (water un-dissolving or mostly un-dissolving) in the organic solvent, and you made it impregnated with a solvent after that, In order to make an active principle recrystallize within the supporting structure which carried out shape of the small crystal and to, give desirable high specific surface area as a result, making it distribute within the base of a carrier itself is studied. This kind of method is indicated by the European patent application No. 0287488 above all. Although it was different for the principle having an interesting thing and there was nothing to have, in considering industrial manufacture especially about operation, there was a problem.

[0003]

[Problem(s) to be Solved by the Invention]The main problem is produced from homogeneity being missing between a base and the particles which constitute the fine crystal grain by which the inside of a base and the surface, especially the coarse surface, are adsorbed.

Adhesive strength cannot be secured when having passed through some processes along which it passes since it becomes the pharmaceutical preparation of a gestalt in which a base and its contents are permitted since homogeneity is missing between two solids, i.e., a tablet.

[0004]With for example, a suction force required in the evaporation process under a vacuum, in order to perform advantageous processing and to evaporate a solvent immediately. the gas air current in which the fine crystal of the request which separation of an assembly starts and consists of detailed dust which is about several microns attracts this -- being certain -- grade company is carried out, as a result, a base is weakened, and the loss of an effective substance is produced further. Since this phenomenon is seen also in next downstream processing and

differs in the size of a base and a fine crystal, when manufacturing a tablet, it poses a problem. Existence of a fine crystal makes frictional force and adhesive strength superfluous, the mobility of the mixture in a press machine is limited, and operation of a high speed and a highly efficient manufacturing machine stops succeeding.

[0005]The high specific surface area of the fine crystal made desirable within the limit [of the purpose of this invention] at the last increases the phenomenon which is seen during manufacture of a tablet and as for which seizure becomes, although the lubricant usually used for manufacture of a tablet maintains the conditions that speed, quality, etc. are preferred, it becomes impossible to demonstrate an effect enough, and the quality of a tablet deteriorates. Therefore, in spite of having been interested enough on pharmaceutical preparation and commerce, industrial operation of the technique which performs high-density fine dispersion on a base was not completed.

[0006]

[Means for Solving the Problem]In this invention, this fault can be compensated, conditions which maintain the homogeneity of a fine crystal by which a base and a supporting agent were adsorbed can be provided, and the latter can be processed with the conventional manufacturing machine.

Therefore, a disadvantageous point which was mentioned above is avoidable.

[0007]In order to attain this purpose, in an example of this invention. After it secures first from a cross-linking integrated state that distribution of a fine crystal in a base which became Mr. Sponge with porosity during operation is homogeneous and these fine crystals set it at a predetermined place, it is made to be stabilized, and a fine dispersion method which prevents a loss or separation under manufacture is enforced.

[0008]This invention is a therapy ingredient further for internal application, especially taking orally, it is related with a method of performing pharmaceutical preparation-ization of an active principle of at least one solid state which adsorbs on a base, and active principle products are in a microscopic-particles state distributed minutely, and a method consists of the following processes.

- A process of dissolving an active principle which is a starting material into a suitable solvent, and a solution obtained in this way, A process which a solvent is evaporated with a suitable structure from a solution which adsorbed in these effective main ingredients, and a process and this support with which it is impregnated on edible support which suits pharmacologically, and is made to reconstruct by formation of a fine crystal by which the effective main ingredients were adsorbed on a wall and a base.

As for the feature of this invention method, a solvent consists of two ingredients of an adjuvant of fusibility within a main solvent by a solid in a main solvent and ambient temperature of organic nature, and, as for an adjuvant, it has a lubrication characteristic further.

[0009]Although breadth of a crystal is limited at the time of formation of a fine crystal and a wall of a base is further fixed to these fine crystals firmly on the other hand by carrying out this invention, This is because fixing to an adsorption wall surface of a fine crystal is attained by existence of this adjuvant and distribution by parasitic prehension (parasitic entrainment) and a subsequent manufacturing process can be avoided. In addition, there is an advantage which can acquire an outside which a base generally made the shape of a grain, and, thereby, use on industry becomes easy.

[0010]According to a method of this invention, by reducing ambient pressure after absorption of a solution in more detail, That is, by making it dry under a vacuum, sponge-like structure is given with regular and porosity which conceal a fine crystal which is an active principle about a base at through and a base at a process which evaporates a solvent in ambient temperature.

[0011]In a formation process, the feature of this invention is performing compression and forming paste state, a tablet, a pellet, a pill, etc. for every medication unit, after uniforming a base. In such a manufacturing process, the adjuvant can attenuate frictional force produced from a contact surface with the special feature, can improve the slide characteristic of an element within the base, and a wall during outer wall formation of a tablet, and can secure a final texture.

[0012]In this invention, further, a medicine is directly prescribed for the patient via local administration or hypoglottis membrane, and is prescribed for the patient in a hypoglottis course.

Therefore, it is advantageous to manufacture of a painkiller of a high aspirin base of especially a general curative effect, or an antiphlogistic.

[0013]According to another feature, a solvent of bivalence to be used comprises alcohol of low steam pressure, and low-grade monofunctional alcohol chosen from a group who consists of methanol, ethanol, butanol, and propanol in more detail as a main solvent. Alcohol is preferably used from concentration of 90 degrees or more in more detail. It is contained in a solvent of bivalence and an adjuvant which is dissolving comprises organic polymer which does not limit solubility of an active principle of a main solvent. An adjuvant comprises in more detail organic polymer which dissolves in lower alcohol and water.

[0014]Finally, an adjuvant is chosen from the following polymer groups.

- Monoglyceride diglyceride polyethylene glycol (PEG)
- Ester of alcohol amines. Ester of ether and diethanolamines. Ester of ether and isopropanolamines. Ester of ether and monoethanolamines, the polyether alcohol ester of polyether alcoholic ARUKANORU amide of ethoxyl-ized derivative alkyl amyl of ether and ethoxyl amine fatty acid, ether :. Ester species of an acid ester fatty-acid-ester polyethylene glycol (PEG) which is especially monoglyceride and diglyceride : Especially Mono-laurate of PEG, Stearate, Ester species of distearate propylene glycol. Ester species of ether polyglycerol. Ester species of ether polyglycol. Ester species of propoxyl-ized derivative

ethoxy alkylphenol sorbitan of ester species of ether glycol, ether alcohols, the ethoxyl-ized derivatives of fatty alcohol, phenols fatty alcohol, and alkylphenols : Ester species of monostearate saccharose which is especially sorbitan : Especially Palmitate of saccharose, stearate glycol, sorbitan, The polyoxy ether lecithin of glycerol, derivative alkylamide ethoxylation, A polycondensation thing of a polycondensation thing polypropylene glycol of derivative ethyleneoxide of ester species ethylene of ester species ethylene glycol of hydrogenated-castor-oil ethoxylation sorbitan, a copolymer of propylene oxide, and diethanolamide of derivative fatty acid of ethanol amide of polymer fatty acid

[0015]According to the feature of further this invention, an adjuvant is introduced at a rate of 10 to 60% of the full weight into a solvent of bivalence. According to the feature of another this invention, a base is chosen from a group who comprises an edible charcoal hydrate.

According to the feature of another this invention, a base comprises sorbitol or mannitol.

[0016]According to one example of this invention method, it carries out continuously until a solution by which it was saturated a base being impregnated and making it absorb a solvent, and a base was adsorbed will be in a homogeneous state, but as for this both, this state must appear among particles within each particle.

[0017]In operation of this invention method, a base passes some continuous concentration cycles within a fine crystal, each cycle comprises an impregnation process and an evaporation process, and a cycle is repeated until saturation of a fine crystal becomes the optimal.

[0018]Further, this invention relates to a pharmaceutical preparation method of drugs, and especially an administration person sucks it, or, Paste state, granularity and a pill suitable for taking as a hypoglottis agent, a tablet, and other shape are made, at least one active principle is carrying out fine dispersion into a base, and it is characterized by performing this fine dispersion by a method specified above.

[0019]In more detail, these drugs comprise in a base an active principle which is carrying out fine dispersion, it is contained in structure to the shape of sponge or air bubbles in shape of a fine crystal, and a size of a fine crystal is usually 10 microns or less.

[0020]According to one example of drugs which have the above-mentioned feature, effective products comprise aspirin returned in the form of a fine crystal on a carrier which comprises sorbitol. If it says in more detail, drugs mentioned above comprise citric acid and other equivalent oxidizers based on aspirin which carried out fine dispersion. A presentation of each tablet contains aspirin of a form of a fine crystal where 200 mg of weight of sorbitol etc. is contained from 10 mm to a base top which is 100 to 2500 mg.

[0021]According to another example, there is the feature of these drugs in one or an auxiliary active principle beyond it chosen from a group which comprises the following being included as a combination with a synergistic effect in addition to aspirin which carried out fine dispersion.

- (Quaternary ammonia, CHLOREXHIDINE, etc.) Antiseptic and (Bacitracine, Tyrothricine, Fusafungine, etc.) antibiotic - () [MIKONAZORU and] Partial antifungal [, such as nystatin

and amphotericin B] - () [Acyclovir, Azido-thymidine (AZT) and] An antivirotic, a keloplasty accelerator, an enzyme, and painkillers, such as interferon (procaine, a tetracaine, SUTOVAIN, etc.) [0022]

[Best Mode of Carrying Out the Invention] Although some examples of this invention which applied aspirin to the manufacture of drugs used as the base are described below, This method can be used for the drugs of a large number which have short half-life of several minutes from that the bioavailability in the same physicochemical feature (weak water solubility, invasion to an in-house, non-taste, low tolerance) or digestive system is imperfect, or several hours. If it illustrates, can use for diltiazem, nifedipine, molsidomine, amiadarone, bay PURIJIRU, prostacyclin and its analogue, all ticlopidine, its analogue or peptide nature substances that have anticancer nature and a hormone action, etc., but. This illustration does not limit this invention. According to the first example of this invention, the process indicated below is constituted.

[0023]The first process: Manufacture the solvent of the bivalence which changes considering the alcoholic solvent which comprises lower alcohol, such as ethanol, as a main solvent. By making this into a base, at a rate of 0.5 to four copies, the adjuvant which comprises a polyethylene glycol (PEG6000) is added and it dissolves. The aspirin of three to five copies is added for ethylglycol (95-degree ethanol) into ten to 20 copies, and the mixture which contains two copies of PEG(s) from 0.5. The optimal rate is at least one copy about aspirin per eight copies from six copies of solvents of bivalence.

[0024]The second process: It is preferred to distribute this aspirin solution using the conventional-type mixer used by the drug industry on the base material of the base which can be used for a sorbitol type and other water-soluble inner-mouth locks. The sorbitol used here has the bridge construction mold structure which is looked at by photograph NO.1 of attachment. Under these conditions, the solution is impregnated also among the particles within particles in the state with completely homogeneous particles of the base obtained from sorbitol. The sorbitol particles with which the solution was impregnated are dried by ambient temperature within a vacuum evaporator. This being impregnated and an evaporation cycle are repeatedly performed until the fine crystal of aspirin will be in the optimal saturation within a sorbitol group agent.

[0025]The third process: Mix with the product used in order to improve drug effect, the taste, or appearance regardless of the existence of drug effect, and make a manufacturing method easy, after letting to a screen aspirin reduced in the form which was carried out in this way and carried out fine dispersion into the sorbitol group agent pass.

[0026]The fourth process: The mixture which comprises the particles or granulation of sorbitol which uniforms and contains the fine crystal of aspirin in inside in the back is pasted up on the wall of sorbitol by existence of PEG used as a binding material.

In order to consider it as paste state, tablet form, granularity, and the shape of a pill after that, the device of a conventional type is used and compressed.

[0027]In the process of enforcing this method, existence of PEG enables solution of the problem in manufacture. At the beginning, PEG does not change the solubility of an active principle (aspirin), and carries out help which limits that aspirin is returned as a crystal within a base, and, as a result, improvement of a fine crystal state is urged to it. The gestalt of a base is made with regular sponge-like granulation so that it may furthermore see by photograph NO.2 of attachment.

[0028]The problem (apply to homogeneity) about separation and the base of the fine crystal of aspirin is also avoidable. The survival PEG which remained after evaporation of the main solvent serves as a binder, and, thereby, a fine crystal is bound firmly in an adsorption wall. As a result, the loss in manufacture is avoidable after an evaporation process. Since the fine crystal is regularly distributed in a sorbitol group agent, homogeneous distribution remains, and since this is seen also with a final product, it becomes homogeneous [an ingredient].

[0029]A tunic firm furthermore is formed in sorbitol particles by PEG, and the plasticity of a mixture becomes good in a pressing operation by this tunic. Since the whole homogeneity is maintained while there is a life of a product, the quality of the active principle first intended also on the level of administration and quantity can be obtained. By finally performing the concentration cycle of a base in succession, it supposes that the dose of (each cycle consists of an impregnation process and an evaporation process) and a tablet is from 10 mg of acetyl salicylic acid per 1 dose of 300 to 500-mg tablet, adjusts correctly, and texture ***** is made.

[0030]This dose is suitable to acquire a curative effect by local administration. When especially this makes a lesion part contact, in the case of a systemic **** lesion, an effect is acquired by prescribing a medicine for the patient as a hypoglossis agent like cardiovascular disease of a certain kind again. Therefore, also in the case of other molecules, the quantity of an active principle can be thoroughly adjusted by locality or a systemic thing. According to another feature of this invention, in manufacture of a tablet, acidifying agents, such as citric acid, are added before the final process of tablet adjustment. This acidifying agent can carry out pH of the medium which dissolves with saliva when prescribing a medicine for the patient from 3 to 4.5, and acidification can be slightly urged to it. This acid medium prevents aspirin hydrolyzing, brings the dissolution rate in saliva forward, and helps contact with membrane, and absorption through this.

[0031]PEG forms the tunic of a fine crystal, and while the further advantage of this invention strengthens binding to a sorbitol group agent by this, it becomes possible to prevent phenomena, like acetyl salicylic acid (aspirin) converts into salicylic acid by hydrolysis and deacetylation, i.e., generation of acetic acid. Therefore, PEG not only secures physical binding of a fine crystal, but achieves the duty which also protects the chemical nature. According to another aspect of affairs of this invention, it can be made to contain in a tablet by making hydrophile colloid nature polymer contain at a rate of 0.5 to 5% to the sorbitol

which supports the fine crystal of aspirin.

[0032]By these polymer, after all the fine crystals are located on a base material, it becomes usable [the substance of the polymer type for forming a hydrophilic matrix or the gelled network]. It is in the peripheral area of a tablet and hydrates continuously with saliva, if saliva is contacted by a gena, it will decompose, and the latter is returned promptly. Since the dissolution is slow, what it is promptly emitted when an aspirin crystal carries out direct contact to membrane, and demonstrates the invasion power is avoidable.

[0033]Thus, since it dissolves selectively before aspirin is emitted from pharmaceutical preparation shape, the partial tolerance of a product improves substantially, the quick anabolism is attained, and the invasion by stagnation with a mucosal level can be avoided. As usable hydrophile colloid nature polymer, there are gum arabic, tragacanth gum, pectin (polygala KUTORO nick acid), alginic acid, a derivative, carrageenin, agar, guar gum, a ***** wig, etc. As a cellulose derivative, there are a methyl cellulose, a hydroxyethyl cellulose, a hydroxypropyl cellulose, carboxymethylcellulose, a hydroxy propylmethyl cellulose, a methylethyl cellulose, etc. As synthetic polymer, there are poly vinyl PIRURIDON, carbovinilic acid (cull BOPORU), etc. There are bentonite, montmorillonite, weegum (registered trademark), etc. as an inorganic derivative. as the polymer of living thing origin -- a xanthene, gelatin, and a scleroglucan -- dextran -- *****. As conversion starch, carboxymethyl starch, hydroxyethyl starch, hydroxypropyl starch, and those salts exist.

[0034]A manufacturing method is described below.

1. Single type Ingredient Quantity Functional acetyl salicylic acid . 100 mg effective main-ingredients PEG 6000. 125 mg binding material-protecting agent-extender citric acid . 10 mg pH adjuster sorbitol W60 type 96% of scent 10 mg aromatic Na stearyl fumarate 20 mg lubricant of a 950 mg supporting agent xanthene 15 mg gelling agent Aspartame 7 mg sweetening agent orange Ethanol V/V manufacture auxiliary agent[0035]

2. Per [which consists of manufacture type 4000 multiple or a submull PUCHIRU tablet] one batch Ingredient Quantity Supplier-company acetyl salicylic acid 400 mg Rh ne-PoulencPEG 6000 500 mg anhydrous citric acid powder .40 mg sorbitol W60 3800. mg Roguette xanthene 60. Scent 40 mg Robertet of a mg Kelco/Sanofi Bioindustrie Aspartame 28 mg Searle-SPCI orange Na stearyl fumarate 116 mg 96% v/v ethanol 1600 mg[0036]3.

Device 1 - Balance 2 of the METTLER PM type whose accuracy weighing can be carried out up to 4600 g, and is 0.05g - Balance 3 of METTLER PK 36 type whose accuracy weighing can be carried out up to 36 kg, and is 0.1g - bottom and a wall are double, Bat 4 made from stainless steel with a [heating / capacity with a cooling system] of of 5 l. REXXON type pneumatic agitator 5 with - agitating blade - TOPO GRANULATEUR or TURBOSPHERE MORITZ type . ** granulator / mixer 6 - FREWITT calibrator 7 with a grid which has a 1.2-mm mesh hole - Rotary mixer 8 with a container ROEHN Weale type [with a capacity of 10 l.] At a flat surface with a - diameter of 19 mm, a stamp with a bevel. The compression press of FETTE P1000 formed type [0037]4. The first process of an operation method : put

1600 g of 96%v/V ethanol into the bat made from stainless steel with a capacity of 5 l. The portion by which it was doubled is made to circulate through warm water, and it is made for the temperature of alcohol to be 30 ***2 **.

[0038]The second process: Put PEG 6000 500 in ethanol. A solution is stirred for 15 minutes until PEG 6000 dissolves thoroughly. If PEG 6000 dissolves thoroughly, a solution will be cooled until it becomes 18 ***2 **.

[0039]The third process: Add, stirring the acetyl salicylic acid 400 into the above-mentioned solution.

[0040]The fourth process: Put W60 sorbitol which removed the lump beforehand 3800 in the bat of a granulation-mixer. After shutting the lid of a device, it is speed about a mixture. It mixes so that it may become homogeneity for 5 minutes. It sets up so that the temperature of the double portion of a device may be 50 **. The inside of all the manufacturing processes, and revolving speed It carries out.

[0041]The fifth process: If the temperature of sorbitol will be 30 **, the pressure of a bat will be decompressed to 700 mb of minus. It pours in 100 ml of alcohol solutions of acetyl salicylic acid at a time. between distributive pouring, the following parameters are used and predrying is performed in every two cycle. For 10 seconds, a vacuum is canceled and it returns to ambient pressure. The vacua of 700 mb of minus is reproduced for 30 seconds. The hand of cut of a mixer must be made reverse and the temperature of the sorbitol mixture under being impregnated / drying process work which makes granulator rock must be maintained among 28 to 30 ** (from 25 ** of tolerance level to 35 **).

[0042]The sixth process: If all aspirin solutions are impregnated with sorbitol, it will dry by the cycle which used the mixture at the fifth process for 25 minutes. The temperature of a mixture is indispensable among 35 to 40 ** in the end of a drying process.

[0043]The seventh process: Slow down agitating speed to I and cool a mixture to ambient temperature.

[0044]The eighth process: Cover the above-mentioned dry matter over the FREWITT calibrator with a grid which has a 1.2-mm mesh hole. The grains applied to the bat of a ROEHEN Weale mixer at the calibrator are collected.

[0045]The ninth process: Put the following into the bat of a ROEHEN Weale mixer. The scent Na stearyl fumarate mixture of an Aspartame xanthene orange is rotated for 15 minutes at 20 times per minute of speed, and it uniforms.

[0046]The tenth process: In the interior of a room which regulated relative humidity to about 20%, carry the mixture obtained at the above-mentioned process on the rotation press which provided a stamp 19 mm in diameter, and compress it. A compression parameter is adjusted and the tablet which has the following feature is obtained.

- Average weight : 1236 mg, **5% of permissible error-hardness : From the permissible error 6 to 8 kg and 12 kg [0047]A tablet is packed after manufacture using the technique usually used for this kind of product. This invention can be used for a very broad use. In fact, drugs

have many the things which physical and/or are hard to dissolve in the aquosity medium of an organism from a chemical feature. Furthermore, among these substances, if some stimulate the organization of an alimentary canal, and do not allow existence of the foodstuffs to which a bioavailability is changed but it tries to compensate these faults, in order to obtain drug effect, they must increase a dose. it is alike occasionally, it carries out and abnormalities are sometimes caused [this increase in quantity itself and] to a digestive system or a whole body system by a patient's individual susceptibility.

[0048]Since it can set in use of the antiphlogistic etc. which treat the inflammation of the mouth or an ear-and-nose throat so that direct contact of these may be carried out to a lesion, and invasion in the displeasure and organization can be reduced, this invention has an interesting thing. Since the drugs of the circulatory system, a diuretic, the object for lung diseases, the medicine for central nervous systems, antiviral nature and immune stimulation nature, carcinostatic medicine, a thing with a hormone action, a thing with other drug effect, etc. can be prescribed for the patient by a sublingual administration method without displeasure besides an antiphlogistic, this invention is interesting.

[0049]For that purpose, the dissolution within saliva is promoted and it must be made it not only to reducing the stimulus and the unpleasant taste to the inner-mouth sensitive organization of this substance, but for the substance prescribed for the patient in this way to have to pass to the inside of the body through this course by shortest time. For the purpose, on the other hand, displeasure can be removed by the principle used for manufacture of this compound, and you can dissolve in a short time, and, on the other side, these manufacture principles must be compatible with the technical requirements and means of the medicine manufacture industry. It is also known well that there are the various restrictions needed in order to press down the manufacturing cost of the regulation about the stability of a product and drugs to the minimum furthermore.

[0050]These people provide here the method of solving the problem of using the effective main ingredients made into it in detailed absorption in order to promote the solubility in the inside of saliva in the first place and to reduce unpleasant nature in the first place. The technical problem which was not solved until it furthermore continued till today by this method in the manufacture of a substance by which detailed absorption was carried out is also solved, and it is not that in which this method raises the cost price of these new products, Therefore, the therapy of many illnesses is simplified, and it is made to progress and contributes to the profits of the members of medical, or the general public.

[0051]The above-mentioned explanation of this invention described aspirin preparation in detail. The substance of this crystalline does not melt into water easily, it deposits at the same time it contacts acid (pH 1.5) gastric mucosa, and crystallization follows it. This quick crystallization caused the intolerance seen by a large majority of test subjects, and the gastric mucosa in contact with aspirin bleeds, even when healthy. Therefore, although it seems in the therapy of the inflammation of a gena / tooth part, or a pharynx part that it is unsuitable to

prescribe aspirin for the patient in a general course (on the reaction in the stomach), the aspirin of 1/10 or less quantity can only be contacted to a lesion region, and desired resolution/analgesic effect can be acquired locally. However, since aspirin has an unpleasant taste and the acidity has an intolerable thing, it is hard to carry this out. It is also known well that similarly the thrombus of coronary arteries can be efficiently prevented from happening by a little aspirin (50 per day to 200 mg) anticoagulant effects. However, it is impossible from giving a stimulus to the stomach and intestines and causing bleeding to take in aspirin periodically over a long period of time for such a prevention purpose.

[0052]The method by this invention enables manufacture of an aspirin tablet which is licked in the mouth for on the other hand treating the inflammation of a gena / pharynx part efficiently and without displeasure locally, And on the other side, since the danger of cardiovascular disease is prevented, too local displeasure and the non-taste can make the dose of 20 to 150 mg nothing possible in a hypoglossis course. In order to complement this operation, other substances can also be added in aspirin.

[0053]Other substances can improve a bioavailability and a curative effect by using this method. For example, water can be mostly medicated with nifedipine which is insolubility in the form of an enteric capsule.

[0054]When the signs in early stages of an acute infarct are seen, infarction can be prevented by pouring this anti-coronary artery disease medicine into the circulatory system promptly. In this case, the tablet obtained by this invention can be promptly dissolved by the hypoglossis, and nifedipine which is an active principle enters in the circulatory system within several seconds, and reaches the heart.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1]The figure showing the state of a sorbitol group agent

[Drawing 2]The figure showing the granulation of the sorbitol which contained the aspirin distributed minutely and carried out the tunic by PEG by this method enforcement.